In vitro impact of pegvisomant on growth hormone-secreting pituitary adenoma cells

Cuny T, Zeiller C, Bidlingmaier M, Défilles C1, Roche C, Blanchard MP, Theodoropoulou M, Graillon T, Pertuit M, Figarella-Branger D, Enjalbert A, Brue T, Barlier A.

Endocr Relat Cancer. 2016 Jul;23(7):509-19

RIASSUNTO

Pegvisomant (PEG), an antagonist of growth hormone (GH)-receptor (GHR), normalizes insulin-like growth factor 1 (IGF1) oversecretion in most acromegalic patients unresponsive to somatostatin analogs (SSAs) and/or uncontrolled by transsphenoidal surgery. The residual GH-secreting tumor is therefore exposed to the action of circulating PEG. However, the biological effect of PEG at the pituitary level remains unknown. To assess the impact of PEG in vitro on the hormonal secretion (GH and prolactin (PRL)), proliferation and cellular viability of eight human GH-secreting tumors in primary cultures and of the rat somatolactotroph cell line GH4C1. We found that the mRNA expression levels of GHR were characterized in 31 human GH-secreting adenomas (0.086 copy/copy β-Gus) and the GHR was identified by immunocytochemistry staining. In 5/8 adenomas, a dose-dependent inhibition of GH secretion was observed under PEG with a maximum of 38.2±17% at 1µg/mL ($P<0.0001$ vs control). A dose-dependent inhibition of PRL secretion occurred in three mixed GH/PRL adenomas under PEG with a maximum of 52.8±11.5% at 10µg/mL ($P<0.0001$ vs control). No impact on proliferation of either human primary tumors or GH4C1 cell line was observed. We conclude that PEG inhibits the secretion of GH and PRL in primary cultures of human GH(/PRL)-secreting pituitary adenomas without effect on cell viability or cell proliferation.

COMMENTO

Nei pazienti acromegalici totalmente o parzialmente resistenti agli analoghi della somatostatina è indicato l'utilizzo dell'antagonista recettoriale del GH pegvisomant (PEG) che si è dimostrato efficace nel controllo di malattia nel 70% dei pazienti trattati. Tale terapia viene spesso associata agli analoghi della somatostatina nel timore che l'interferenza esercitata dal PEG sul meccanismo di feedback negativo esercitato dal GH sulle cellule somatotrope tumorali ne possa favorire la proliferazione con conseguente incremento dimensionale del tumore.
Lo studio ha dimostrato come il PEG in vitro non abbia alcun effetto significativo sulla proliferazione e la vitalità cellulare sia in linee somatolattotrope tumorali di ratto (GH4C1) sia in colture primarie ottenute da adenomi GH secernenti umani rimossi chirurgicamente, nonostante tali cellule (animali ed umane) esprimano un recettore del GH funzionalmente attivo. Tali dati in vitro confermano i dati desunti dall'Acrostudy tedesco che hanno evidenziato come la crescita tumorale in corso di PEG sia inferiore al 3% dei casi.
Dato inaspettato e di grande interesse è l'osservazione che il PEG in vitro eserciti un effetto inibitorio sulla secrezione di GH nelle culture di adenomi GH secernenti e della secrezione di GH/PRL in quelle di GH4C1. Tale effetto inibitorio si assocerebbe ad una inibizione del signaling del recettore del GH, recettore che verrebbe attivato dal GH endogeno dando luogo ad una sorta di un controllo autocrino/paracrino del GH sull'attività secretoria delle cellule somatrope tumorali.

Andrea Lania
Dipartimento di Scienze Biomediche
Humanitas University
Via Manzoni, 56

20089 Rozzano (Milano)
e-mail andrea.lania@hunimed.eu